

# Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) Saçlı Hücreli Lösemi (SHL) Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

Semra PAYDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı

## Kronik lenfositik lösemi (KLL)

Yetişkinlerde en sık görülen lösemidir. Olgun görünen malign monoklonal B hücrelerin kemik iliği, periferik kan ya da lenf nodunda akümülasyonu ile oluşur. Tipik fenotip CD19, 5 ve 23 ekspresyonu iken CD22, FMC7, CD79b, sIgM, IgD ekspresyonu düşüktür. Bu immun profil, foliküler merkez B hücre mantle zondan köken alır. Ancak son yıllarda memory B hücrelerden geliştiği de iddia edilmektedir. Klinik olarak değişken gidiş göstermektedir. Olguların 1/3 kadarı 20 yıldan fazla yaşar ve tedavi gerektirmezken %3-10 kadarında agresif seyirli Richter transformasyonu gelişmektedir (1). Bu kadar heterojen gidişi belirleyen nedeniyle hastalığın biyolojisinin bilinmesi çok önemlidir ve son yıllarda bilgi birikimi giderek artmıştır.

## Biyoloji

Önceki yıllarda B-KLL hücreleri için "immunolojik olarak inkompetan, B lenfositlerinden oluşan tembel hücreler olarak davranırlar, minimal bölünürler, nadiren ölürlere ve pasif olarak akümüle olurlar" denirdi. Ancak son çalışmalar bu neoplazinin matür, antijenik olarak deneyimli, immunolojik olarak kompetan B hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu modelde temelde yatan görüşler şöyle sıralanabilir:

\*Prekürsör B hücrelerinin antijen seleksiyonu vardır

\*Prekürsör klonlar tarafından antijene verilen yanıtlar matürdür

\*Yavaş ama progressif gelişme vardır, lösemik durum oturduktan sonra bile genetik lezyonların

seleksiyonu devam eder

\*Lösemik hücrelerin yaşam döngüsü ölçülebilir.

B lenfositlerin antijen bağlayan yerinin primer yapısı, variabl (V) parçalarının DNA dizilimi ile belirlenir ve bunlar ağır zincirde VH, D ve JH segmentleri, hafif zincirde VL ve JL segmentleridir. 44 adet fonksiyonel VH geni bulunduğu için özel bir VH geni, B lenfositte 1/44 olasılıkla eksprese edilir. D segmenti için 1/25, JH geni için 1/6 olasılık oluşurken spesifik VH, D ve JH genleri için 1/6600 (1/44 x 1/25 x 1/6), spesifik VL geni için 1/200 (1/44 x 1/5), kappa ve lambda geni için 1/124 (1/31 x 2) olasılık vardır.

B hücrelerinde fazla eksprese olan aktivasyon belirleyicileri CD23, 25, 69 ve 71 iken az eksprese edilen belirleyiciler CD22, 79b, IgD'dir. Lösemik hücreler uniform olarak CD27 eksprese ederler ki bu da hafıza hücre havuzuna girdiklerini gösterir. IgV gen mutasyonlarının olup olmadığına göre kıyaslandığında bu belirleyicilerin farklı eksprese oldukları görülür ve resiprokal bir ilişki saptanmıştır (2).

B-KLL hücre telomerleri aynı yaştaki insanlardan alınan normal B hücrelerinden daha kısadır. Sürpriz olarak mutasyonlu olgularla kıyaslandığında mutasyonsuz B-KLL hücrelerinin telomer uzunlukları daha kısadır (3). Bu da mutasyonsuz lösemik hücrelerin daha fazla bölündüklerini ve daha yüksek telomeraz aktivitesine sahip olduklarını göstermektedir (2).

B-KLL hücreleri zamanla genetik lezyonlar geliştirirler. Onkolojide iyi bilinen gerçek, klonal evolüsyonun daha tehlikeli klonal varyantlara yönelte-

bilmesidir. B-KLL 'de zaman içinde tek veya komplike genetik karyotipler ortaya çıkar. Sonuçta spesifik DNA segmentleri (+12) kazanılır ise de hastalık temel olarak DNA delesyonları ile karakterizedir. Del 13q14, 11q22-23, 17p13, 6q21 en sık rastlanan değişikliklerdir. 17p13, p53 ile ilişkili iken 11q22 ATM ile ilişkilidir. Genom araştırmaları, göreceli olarak küçük kromozom bölgelerinde değişiklikleri göstermektedir (4-6). Bunlar klonal mono ve bi-allelizm kayıpları ve kazançlardır ki duplikasyon, amplifikasyon ve trizomiler şeklindedir. Kromozom değişikliklerinin mekanizması açık değildir ama 2 özellik KLL için önemlidir ki bunlar;

1-Telomer boyunun kısalması,

2-AID (Activation-induced cytidine deaminase) ekspresyonudur.

Telomer kısalması telomer disfonksiyonuna, bu da genomda instabiliteye yol açmaktadır (7).

IgV gen mutasyonu olmayan olgularda CD38(+) hücreler fazladır ve kötü prognozu işaret etmektedir. Bu olgularda telomerler de kısadır (3). Bu bulguların klinik önemine gelince: KLL'li bazı olgular dekadlar boyu yaşar ve tedavi gerektirmezken diğerleri tedaviye rağmen kaybedilirler. Rai ve Binet tarafından geliştirilen evrelemeler hasta değerlendirilmesinde altın standart ise de hastalığın heterojenliği nedeniyle biyolojik özelliklerin değerlendirilmesi çok daha önemlidir. IgV mutasyonları klinik gidişte en önemli belirleyicidir (8-13). KLL olgularının %50-70 kadarında IgVH bölgesinde somatik hipermutasyon saptanmaktadır (8). Mutasyon saptanmayan olgular, mutasyon saptananların aksine, ileri evre ve kötü sitogenetik özellikler gösterir, tedavi gerektirirler ve yaşam süreleri kısadır (8,14). Mutasyonlu olgularda yaşam 24 yıldan fazla iken mutasyonsuzlarda 8 yıldan az bulunmaktadır. IgVH oldukça önemli bir belirleyici olmasına karşın ölçümü kolay değildir, zaman alıcı ve pahalıdır. Klinikte ölçümü kolay olan 2 belirleyici prognostik önemlidir: ZAP-70 (15-17) ve CD38 (10,12,18). Bu belirleyicilerle klinik gidiş arasında ters ilişki vardır. CD38 ekspresyon düzeyi bazı olgularda zaman içinde değişiklikler olabilir ve hastalık agresifliğinin artması ile korelasyon gösterir (9,12,18,19). ZAP-70, IgV mutasyonları ile korelasyon gösterir ve V gen durumunu izlemede oldukça yararlıdır (16). Hem IgV hem de CD38 için yüksek riskli olgularda +12, 11q, 17p gibi sitogenetik anormallikler de sıklıkla (6,8, 9,11).

KLL'de eksprese olan Ig genlerinin mutasyon durumu hastaları hastalık progresyonu açısından 2 önemli gruba ayırmaktadır. IgVH geninde nükleik asit dizi homolojisi %96'dan az olan olgularda,

mutasyon olmayanlara göre hastalık progresyonu daha yavaş olmaktadır (8,9,20,21). Mutasyonsuz IgVH genleri pregerminal merkez veya naiv B hücrelerinden köken alırken mutasyonlu olgular postgerminal merkez veya memory tip B hücrelerinden köken aldığı speküle edilmektedir.

**Zeta İlişkili Protein (ZAP):** Mutasyonlu ve mutasyonsuz KLL hücreleri birbirinden birkaç genin farklı ekspresyonu ile ayrılır. Bu genlerden biri ZAP kodlar, 70Kd'luk sitoplazmik bir protein tirozin kinazdır. Protein TK ailesinin bir üyesi olup normal T ve NK T hücrelerinde eksprese olur. T hücre sinyalleşmesinin başlamasında kritik önemdedir. Mutasyonsuz IgVH gen ekspresyonu olan KLL hücreleri ZAP-70 RNA eksprese eder (3). 56 KLL olgusunda FCM, WB ve İHK ile ZAP-70 ekspresyonu analiz edilmiştir. %20'den fazla ZAP-70 ekspresyonu gösteren olguların tamamında IgVH mutasyonu saptanmamış iken IgVH mutasyonu saptanan 24 olgunun 21'inde ZAP-70 %20'den daha az saptanmıştır. ZAP-70 ile hızlı progresyon arasında ilişki saptanmıştır (16). 167 olguda periferik kanda FCM ile yapılan çalışmada da IgVH mutasyonları ile ZAP-70 ilişkili bulunmuştur. Mutasyon saptanan 108 olguda ZAP-70 (-) iken mutasyonsuz 46 olguda ZAP-70 (+) bulunmuştur. 13 olguda çelişki bulunmuştur. Ortalama yaşam süresi ZAP-70 (-) olgularda 24.4 yıl iken (+) olgularda 9.3 yıl bulunmuştur. Bu çalışmada ZAP-70 proteini ile m RNA ekspresyonu %97 uyum göstermiştir. Bu çalışmada ZAP-70 proteininin IgVH mutasyonu gibi güvenilir bir prognostik belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (22). 145 olgu ile yapılan çalışmada Binet evresi ile IgVH gen mutasyonları bağımsız ancak komplementer prognostik belirleyici olarak saptanmıştır. Mutasyonlu 83 olgunun %70'i evre A iken mutasyonsuz 62 olgunun % 62'si evre B ve C olarak saptanmıştır. Gerek hastaliksız gerekse toplam yaşam süresi mutasyonlu olgularda uzun bulunmuştur (23).

ZAP-70 ekspresyonu KLL'de eksprese olan BCR kompleks sinyal kapasitesinde fonksiyonel öneme sahiptir. T hücre reseptörüne bağlandıktan sonra Src ailesi PTK aktive olur ki bu da tirozin içeren immunoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motiflerini fosforile eder (ITAM). ZAP-70 fosforile ITAM'larda toplanır, aktive olur, PTK'ları aktive eder.

**Özetle:** Ig ağır zincir değişken bölgesinde mutasyon yokluğu, 11q23 delesyon varlığı, p53 gen kaybı ya da mutasyonu, CD38 pozitifliği ve serum timidin kinaz, beta 2 mikroglobulin, LDH, s CD23 yüksekliği gibi parametreler en iyi bilinen kötü prognoz belirleyicileridir.

KLL olgularında anjiyogenez artışı pek çok kez gösterilmiştir. VEGFR-1, 2 ve 3 ekspresyonu gösterilmiştir. Bu da KLL hücrelerinin uzun yaşamını sağlayabilir denilmektedir. VEGF'nin hedeflenmesi bir tedavi seçeneği olabilir (25).

### İMMUN BİYOLOJİ

Esansiyel monoklonal lenfopati: KLL-B hücreleri CD19 ve 5 ko-ekspresyonu gösterirler. Bu da MRH saptanması için bir araç olarak kullanılmaktadır (26). Bu yöntem sağlıklı kişilerin kanında KLL-B hücreleri olup olmadığını saptamada kullanılabilir. 21 KLL olgusunun 59 sağlıklı aile bireyleri ile yapılan bir çalışmada 8 kişide (%14) KLL-B hücrelerinin özelliklerini göstermiştir (27). Sağlıklı gönüllülerde bu hücrelerin oranı çok daha düşük olduğu için bu bulgu KLL'de genetik faktörlerin rolünü telkin etmektedir. Bu klonal ekspansiyonlarda E/K oranı 2/1 olup 60-89 yaş grubunda daha sıktır. Bu da klonal B hücrelerinin B-KLL'ye ilerlediğini telkin etmektedir. Sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada 910 kişide bu hücrelerin sıklığı %3.5 bulunmuştur (28). Saptanabilir klonal B hücre popülasyonları olan kişilerde KLL gelişme riskinin artıp artmadığı belirsizdir. Bu klonal ekspansiyonun sebebi ve klinik önemi bilinmediği için uygun terim Esansiyel monoklonal lenfopati'dir (EML) ve bu grupta KLL riski, genel popülasyondan daha yüksektir (1).

### KLL'DE HAYVAN MODELİ

Lökogenozin saptanması için bir hayvan modeli geliştirilmiştir. TCL1 için transgenik farede klonal B hücre ekspansiyonu olur ve bu EML'ye benzer. Klonal CD5 (+) B hücreler 2 ayda peritonda, 3-5 ayda dalakta ve 5-8 ayda Kİ'nde saptanabilir hale gelir. Daha yaşlı farelerde KLL benzeri hastalık gelişir. Bu hücreler Kİ ve sekonder lenfoid dokuları infiltre eden lenfositoya yol açar, splenomegali ve LAP oluşur. Patolojisi KLL'ye benzer (1).

N LC (nurse like cell) :KLL olgularının kanındaki mononükleer hücrelerin bir kısmı, yuvarlak, yapışkan hücrelere diferansiye olabilir ve onları spontan veya ilacın indüklediği ölümden korur. Bu hücrelerin timik nurse hücrelere benzer özellikleri nedeniyle bunlara Nurse like cell (NLC) denmektedir (29). NLC, hemopoetik hücrelerden köken alsa da kan orijinli monosit, makrofaj veya dalaktakilerden farklıdır (30). KLL olgularının dalak ve lenfoid dokularında bulunur, KLL hücrelerini apoptozisten korur. Bu modele göre KLL hücrelerinin yaşamları NLC veya diğer stromal elementlerden gelen spesifik ekstrinsik faktörlere bağlıdır.

KLL hücreleri, stromal derived factor (SDF1), CCL21 ve/vaya CCL19 gibi kemokinlere yanıt olarak kandan sekonder lenfoid dokulara ve sistemik dolaşıma sirküle eder (31). NLC'den salgılanan SDF1 gibi kemokinlerin üretimi lösemik hücrelerin kandan sekonder lenfoid dokulara (ki lösemik hücreler NLC veya diğer stromal elemanlardan yaşam uyarıları alır) toplayabilir. Bu kemokin reseptörleri kemokine yanıtta down modüle edildiği için lenfoid dokulardaki lösemi hücreleri potansiyel olarak yeni gelen lösemi hücreleri ile yenilenir ve tekrar sistemik dolaşıma geçer. Bu koruyucu kompartmana giremeyen lösemi hücreleri spontan hücre ölümüne gider, smudge hücrelere dönüşür. Bu stromal elementlerin sayısı ve aktivitesi tümör progresyonunda, özellikle hastalığın erken döneminde olmak üzere, kısıtlayıcı faktördür.

NLC, lösemi hücrelerini çeşitli mekanizmalarla korur. Ligand reseptör etkileşimleri lösemi hücre yaşamı için kritiktir. Örneğin KLL-B hücreleri, KLL'de eksprese olan  $\alpha_4\beta_1$  integrin için ligand olan fibronektin fragment H89'la karşılaştığında KLL spontan veya ilacın indüklediği apoptozise direnir (1).

Diğer önemli bir kemokin SDF1'dir. KLL hücreleri SDF1 için yüksek düzeyde reseptör eksprese eder CCXCR4 (32). SDF1'yi nötralize eden antikorlar NLC'in KLL hücreleri üzerindeki protektif etkisini inhibe edebilir.

TNF ailesine ait B cell activating factor BAFF ve reseptörü BAFF-R de potansiyel olarak KLL hücreleri için NLC'in protektif etkisi için bir faktördür. KLL hücreleri BAFF-R (33,34), B lenfosit stimulan faktör (BLyS) (35), TALL-1, TNF-4 veya TANK eksprese eder (1). BAFF-R'ünün BAFF ile bağlanması B hücre gelişmesinde esansiyeldir. Çünkü ligand veya reseptördeki bir defekt immatürden matür B hücreye progresyonu durdurur. BAFF, B hücre yaşamını artırır, anti-IgM stimule B hücrelerinin proliferasyonunu indükleyebilir (36). NLC'deki BAFF ekspresyonu, lösemi hücre yaşam kapasitesine katkıda bulunur (37). Özetle BAFF ve APRIL KLL'de apoptozise dirençten sorumludur. B-KLL hücreleri, BAFF'İ APRIL ve bunların reseptörlerini kapsayan bir otokrin olay ile apoptozisten kurtulmaktadır. Bu nedenle BAFF ve APRIL inhibisyonunun terapötik önemi olabilir

### TEDAVİ

*Pasif immunoterapi:* CD20, KLL'de düşük düzeyde eksprese olsa da anti-CD20 tedavisi yararlı bulunmuştur. Tek ajan yalnızca PR sağlayabilirken diğer ilaçlarla kombine edilmesi sonuçları iyileştirir

(38-40). Yanıt oranını artırmak için yol, doz veya intensitesini artırmaktır

Campath 1H (Alemtuzumab) klorambusil, fludarabin gibi ilaçlara refrakter olgularda onaylanmıştır (41). Bu antikor kan ve kemik iliğinde oldukça etkili iken sekonder lenfoid organlarda daha az etkilidir (42). Önemli bir özellik, standart kemoterapiye dirençli olan p53 defektif lösemik hücrelerde de bu antikor etkilidir. Bu nedenle alemtuzumab kemoterapi sonrası MRH olan hastaların küratif tedavisinde önemlidir (43).

Pasif immunoterapi için kullanılan diğer ajanlar, KLL hücrelerinde eksprese olan CD23 (idc -152), HLA determinantları (Hu 1010), CD25 (denileukin diftoks OTAK), radyo-aktif işaretli monoklonal antikorlardan zevalin kullanılabilir. Kemik iliği toksisitesi önemlidir.

**Aktif immunoterapi:** Lösemi ilişkili antijenlerin identifikasyonu ile aktif aşılama çalışmaları hız kazanmıştır. Mikro-array teknolojisi ile KLL'ye özgü antijenler aşılama önemli olabilir. CD40 için ligandı kodlayan bir adenovirus transduksiyonu ile çalışmalar sürmektedir (44).

**KEMOTERAPİ:** Tarihsel olarak alkilleyiciler: Klorambusil, siklofosamid ile birlikte steroid yararlı ancak enfeksiyon riski artmaktadır. Fludarabin, 2-klorodeoksi adenosin ve deoksikoformisin gibi purin analoglarının keşfi ile kemoterapi daha iyi sonuçlar vermiştir. TR açısından bu ajanlar CAP ve klorambusile remisyon oranları ve remisyon süresi açısından üstün bulunmuştur ancak yaşam avantajı belirgin değildir (45,46). Fludarabin, siklofosamid veya diğer ajanlarla (FCM) kombine edildiğinde TR ve toplam yanıt oranları yüksektir ve PCR (-)liği sağlanabilmektedir (47-49).

Monoklonal antikor tedavisi: KLL'de onaylanmış ilk monoklonal antikor rituksimab'dır ancak yanıt oranı düşüktür. Nedeni CD20 antijen dansitesinin düşüklüğüdür. Yanıt oranını artırmak için dozu ve/veya verilme sıklığını artırmak gerekmektedir (50,51). CD52'yi hedefleyen alemtuzumab: B ve T lenfositlerde ve monositlerde bulunan CD52'nin hedeflenmesi önce alkilleyici almış ve fludarabin refrakter olgularda denenmiş ve %33 yanıt elde edilmiştir (52). SC yolla daha önce tedavi almamış olgularda uygulandığında fludarabin ile benzer yanıt alınmıştır (53). Diğer çalışmalar ise MRH ve düşük tümör yükünde daha etkili olduğunu göstermiştir (54). KT sonrası MRH'da 10-30 mg dozda kullanıldığında yanıt oranı %46 bulunmuştur. Diğer bir seçenek radyoimmunoterapidir ancak önemli miyelosupresyon yapabilir (55).

Diğer monoklonal antikorlar ise epratuzumab ve

anti-HU1D10'dur.

**Kemo-immunoterapi:** İn-vitro koşullarda rituksimab hücre dizilerini fludarabin ve alkilleyicilere sensitif hale getirmektedir (1). Rituksimab IL-10 ve Bcl-2 down regülasyonu yapmaktadır, böylece additif veya sinerjistik aktiviteye yol açmaktadır. MDACC'de 204 olguda FCR uygulanmış, toplam yanıt ve TR sırasıyla %95 ve 69 bulunmuş, TR sağlanan olguların %82'sinde CD5/19 (+) oranı %1'in altında bulunmuştur (34). Grade III-IV nötropeni oranı yüksek olsa da enfeksiyon riski %2 bulunmuştur. Rezistan/relaps KLL'de FCM ile rituksimab kombine kullanıldığında %50 TR ve %17 moleküler remisyon elde edilmiştir (56).

**KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU:** Çeşitli nedenlerle geniş ölçüde kullanılmamıştır. Pürin analoglarından önce Kİ ve periferik kandan malign hücreleri temizleme olanağı olmadığı için kontamine olmayan hücre toplamak ve OKHT mümkün değildi. OKHT için en geniş çalışma 154 olguyu içermektedir. 132 olgu TR'da izlenmekte olup 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %65'tir ve TRM %4 olarak bulunmuştur (56). Allo transplantasyona gelindiğinde ise ileri yaş en önemli problemdir. 54 olguluk bir seride ortalama 27 aylık takipte 24 olgu remisyonunu sürdürmekteydi (57). Diğer çalışmalar ise 12-25 arasında az sayıda olgu içermekte ve %30-40 oranında uzun süreli hastaliksız yaşam süresi elde edilmektedir. Allo transplantasyon ile GVL etkisi elde edilmektedir. Non-miyeloablative transplantasyon bu yaşlı hasta grubu için daha mantıklı görünmektedir. 30 olguluk seride 12TR, 8 MRH negatifliği saptanmıştır (58). Non-ablative allo transplantasyon ile 17 rezistan/relaps olguda 12 TR, 4PR saptanmıştır (59). 30 olguluk seride ise %43 TR, %53 PR elde edilmiş olup 6 olguda moleküler remisyon sağlanmıştır (58) EBMT sonuçlarına bakıldığında 77 olguda hastaliksız sağkalım 3-4 yılda %50 bulunmuştur (44). Bu nakillerde yaş sınırı 75'e kadar çıkmaktadır. MDACC'de ablative ve non-ablative nakil kıyaslamasında uzun süreli yaşam benzer bulunmuştur (16,17). MRH (-) olgularda hastaliksız sağkalım uzundur.

**Diğer seçenekler:** Statinler 3 hidroksi 3 metil koenzim-A redüktazı kompetitif olarak inhibe etmektedir. Kültür ortamında mitokondriyal kaspaz 9 inhibisyonu ile apoptozisi indüklemektedir (60). Statinlerin yoğun kullanıldığı bu hasta grubunda incelenmeleri ilginç olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Lancet Oncol, 2003; 4: 506-14.
2. ASH Ed Book 45. meeting 2003, pp153-75.
3. Br J Cancer, 2003; 88: 593-8.

4. Blood, 1995; 85: 3610-8.
5. Blood, 2002; 100: 1787-94.
6. Haematologica, 2003; 88: 769-77.
7. Cell, 2001; 106: 275-86.
8. Blood, 1999; 94: 1848-54.
9. Blood, 2002; 100: 1410-6.
10. Blood, 1999; 94: 1840-7.
11. Blood, 2002; 100: 1404-9.
12. Blood, 2002; 99: 1023-9.
13. Blood, 2002; 100: 1177-84.
14. Leukemia, 2002; 16: 993-1007.
15. Blood, 2002; 100: 4609-14.
16. N Engl J Med, 2003; 348: 18: 1764-75.
17. Blood, 2003; 101: 4944-51.
18. Blood, 2001; 98: 181-6.
19. Blood, 2002; 100: 1106-10.
20. Blood, 2002; 99: 2262-4.
21. Blood, 1997; 89: 4153-60.
22. Lancet, 2004; 363: 105-11.
23. J Clin Oncol, 2003; 21: 3928-32.
24. J Exper Med, 2002; 196: 629-39.
25. Leuk Res, 2004; 28: 243-8.
26. Br J Haem, 2002; 119: 970-5.
27. Blood, 2002; 100: 2289-90.
28. Blood, 2003; 100: 635-9.
29. Blood, 2000; 96: 2655-63.
30. Blood, 2002; 99: 1030-7.
31. Leuk Lymphoma, 2002; 43: 461-6.
32. Blood, 1999; 94: 3658-67.
33. Exper Hematol, 2002; 30: 135-41.
34. Blood, 2002; 100: 2973-9.
35. Science, 1999; 285: 260-3.
36. J Exper Med, 1999; 189: 1747-56.
37. Blood, 2004; 103: 679-88.
38. J Clin Oncol, 1998; 16: 2825-33.
39. Blood, 2003; 101: 2507-13.
40. Blood, 2003; 22: 569
41. Haematologica, 2002; 87: 695-700.
42. J Clin Oncol, 2002; 20: 2453-63.
43. Clin Cancer Res, 2001; 7: 709-23.
44. Leukemia, 2003; 17: 841-8.
45. Blood, 1998; 92: 65-71.
46. N Engl J Med, 2000; 343: 1750-7.
47. J Clin Oncol, 2001; 19: 1414-20.
48. Blood, 2000; 96: 71-5.
49. Br J Haem, 2002; 119: 976-84.
50. J Clin Oncol, 2001; 19: 2153-9.
51. J Clin Oncol, 2001; 19: 2165-72.
52. Blood, 2002; 99: 3554-6.
53. Blood, 2002; 100: 768-73.
54. Blood, 2003; 22: 569-74.
55. J Clin Oncol, 2002; 20: 2453-63.
56. Br J Haem, 2002; 119: 976-84.
57. Ann Intern Med, 1996; 124: 311-5.
58. J Clin Oncol, 2003; 21: 2747-53.
59. Exper Haem, 2004; 32: 28-35.
60. Exper Haem, 2003; 31: 779-83.

## SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ (SHL)

### Biyoloji

Saçlı hücreler anormal klonal matür B hücreleridir. Aktivasyona rağmen düşük proliferasyon aktivitesine sahiptir. İlk kez 1958'de tanımlanmıştır.

IgG veya multipl ağır zincir izotiplerinin hafif zincir kısıtlı Ig eksprese eden geç B hücrelerinin klonal ekspansiyonu ile oluşur. Tipik olarak CD10 (-), CD20 (+), FMC7 (+), sIg (+) ve CD19 (+)'tir (1).

**Kromozom anormallikleri:** Olguların %30-40'ında 5. kromozom etkilenir (2). 5q13.3'teki TSG kaybı patogeneze sorumlu tutulmuştur. P53 kaybı olabilir (3). Bcl-6 mutasyonları olguların %25 kadarında saptanır (4). Mantle hücreli lenfomaya ek olarak Cyclin D1 eksprese eden tek B hücre hastalığıdır. Ancak t(11:14) sonucu değil intrinsik veya ekstrinsik uyarı nedeniyledir (1).

Morfolojik olarak metabolik aktif görünür (1). TRAP en önemli ekspresyondur (5). TRAP'ın biyolojik önemi bilinmez ancak diğer lenfositler asit fosfataz ekspresyonunu stimulasyondan sonra gösterdiği için aktivasyon göstergesidir (6).

Normal B hücre aktivasyon antijenleri olan CD22, 25, 72 ve 40, bu hücrelerde güçlü olarak eksprese olur. Tanısal olarak bu hücrelere kısıtlı antijenler CD11c, 103 ve HC2'dir (1, 7). Normal aktive B lenfositlerinde bulunan ve apoptoziste önemli olan CD95 (Fas) eksprese eder, ancak Fas ligandı ile karşılaştığında saçlı hücrelerin CD95'i proapoptotik sinyal doğurmaz. Bu da DISC (death inducing signalling complex) yetersizliği nedeniyle aktive T lenfositlerince eliminasyondan koruyabilir (8).

Saçlı hücrelerin aktivasyonundan sorumlu sinyaller dual orijinli olup bazıları mikroçevreden orijin alırken bazıları onkojenik uyarı ile açığa çıkar. CD20 protein fosforilasyonu ile artmış kalsiyum influsu oluşur ve bu protein CAM-II ile fosforile edilir (1). Bu hücrelerde MAP kinaz ailesinin üyeleri yüksek düzeyde eksprese olmaktadır

**Hücre ve doku matriksine etkileri:** Pansitopeni olguların %70'inde bulunur, kemik iliği supresyonu ve hipersplenizm nedeniyledir. Hipersplenizm nönelelidir çünkü splenik vasküler mesafe psödo-sinus formasyonu nedeniyle genişlemiştir. Monositopeni de hastalığın sabit bulgusudur ve tanısal önemdedir (1). Dendritik hücre sayısı da düşüktür. Bu da defektif antijen sunumu nedeniyle intraselüler patojenlere duyarlılığı artırır (9). CD4/CD8 oranı ve absölu T hücre sayısı normal iken CD4/CD45RO oranı önemli şekilde azalmıştır. T ve NK hücre fonksiyonları bozuktur (10,11).

**Spesifik doku tutulumu:** Periferik lenf nodlarını tutmaksızın dalağın kırmızı pulpasını tutar, kemik iliği hemen daima tutulur, ince retikülin fibrozisi vardır. KC sıklıkla tutulur. Malign hücreler hepatik sinüzoidler ve portal traktuslarda yerleşir (1). Doku tutulumu hücre biyolojisini yansıtır.

### Varyant saçlı hücreli lösemi

Saçlı hücreli lösemi olgularının %10'unu teşkil eder. Esas bulguları splenomegali, lenfositoz ve monositopeni olmaksızın sitopenilerdir. İmmun fenotipik olarak matür B hücre fenotipine sahiptir. CD11c ve CD103 (+) ancak klasik HCL aksine CD25 ve HC2 (-)'tir. Kemik iliği ve dalak histolojisi klasik şekle benzer. P53 anormallikleri siktir. Alkilleyci ve interferona dirençli iken olguların yalnızca yarısı pentostatin veya kladribine parsiyel yanıt verir. Splenektomi, olguların 2/3'ünde uzun süreli PR sağlar ve iyi bir tedavi yaklaşımıdır. Ortalama yaşam süresi 9 yıl olup %42'si ilişkisiz nedenlerle ölür. %6 kadarında büyük hücrelere transformasyon gözlenir (12).

### KLİNİK

Sıklıkla pansitopeni ve splenomegali ile prezante olur. %40 kadarında göreceli pansitopeni vardır. Anemi %75-84 oranında görülür, nedeni multifaktördür. Otoimmün hemolitik anemi görülebilirse de en sık anemi nedenihipersplenizm ve kemik iliği infiltrasyonudur (14, 15). Ayrıca sitokin aracılı olarak eritroid progenitörlerin supresyonu da etkilidir (16). Splenomegali trombositopenide önemli bir faktördür, olguların %57-79'unda görülür, ancak postsplenektomi durumunda da trombositopeni kötüleşebilir. İmmun trombopeni olabilir (17,18). Lökopeni olguların %60'ında görülür. Splenektomi sonrası %45'inde nötropeni düzelir. Monositopeni siktir, immün yetmezliğe katkıda bulunur (19). Splenomegali klasik bulgudur, olguların %80-90'ında bulunur, %20'sinde 10 cm üzerinde dalak saptanır (14,20). Splenomegali nedeniyle erken doyma hissi, kilo kaybı, dalak infarktı ve splenik rüptür görülebilir (21). Olguların 1/3'ünde hepatomegali vardır ve %2 kadarında KC 10 cm'yi geçer (14). KC fonksiyon testleri normal veya anormal olabilir.

En önemli klinik problem infeksiyöz komplikasyonlardır ve mutad dışı infeksiyonlar siktir (13,22). En sık AC ve üriner sistem daha az KC ve santral sinir sistemi infeksiyonları görülür. Etkili tedavilerle infeksiyöz komplikasyonlar azalmıştır. İnfeksiyon riskinin artma nedeni multipl immün yetmezliktir. Ciddi granülositopeni, monositopeni, NK ve dendritik hücre eksikliği, splenektomi, infeksiyonu artırır (9,13,19). En sık infeksiyonlar P Auroginosa, E Coli, daha az S Aureus, S Pneumonia, atipik mikobakteri, nadiren aspergillus, kandida ve diğer mantarlar, CMV, PCarinii, toksoplazma, lejyonella ve H Zosterdir.

Otoimmün hastalık olarak poliartrit, E Nod-

sum, raş, pulmoner infiltratlar görülebilir. Bazı olgular SLE veya RA tanısı alabilirler (13).

İkincil neoplaziler: NHL, PHD, KML, AML, ALL, prostat Ca, cilt Ca, tiroid Ca, Gı Ca tanımlanmıştır. 725 olguluk retrospektif seride 2. malignansi insidensi %3.7 olarak bulunmuştur (23). Bu nedenle 2. neoplazi sıklığının artışı ile ilgili veriler çelişkilidir. Öte yandan nörolojik komplikasyonlar, menenjit, sinir kompresyonlar, intratorasik veya abdominal bası yapan lenf nodları saptanabilir. Osteolitik kemik lezyonları, plevral effüzyon rapor edilmiştir (13,21,24).

### TEDAVİ

Tedavi seçenekleri splenektomiden, pürin analogları ve immunoterapiye kadar değişmektedir (25). Genellikle yavaş seyir gösterir ise de yaşamı tehdit eden sitopeniler ve semptomatik splenomegali nedeniyle tedavi gereklidir.

*Splenektomi ve splenik RT:* İnterferon etkinliği bulununcaya kadar seçkin tedavi idi. Remisyon sağlamasa da olguların %40-75'inde düzelme hatta periferik kan bulgularının normale dönmesi saptanır. Yanıt süresi 5-20 ay olup 5 yıllık yaşam %60-70 olarak bildirilmiştir. Retrospektif serilerde splenektomi yapılanlarda yaşam süresi, yapılmayanlardan uzun bulunmuştur (17,26,27). Klinik etkinliği yadsınamaz ise de etkin ilaçlarla önemini kaybetmiştir. Tedaviye refrakter veya semptomatik splenomegali/ciddi sitopenilerde bir seçenek olarak zaman zaman halen uygulanmaktadır.

İnterferon- $\alpha$ : Prognozda dramatik iyileşme sağlamıştır. Etki mekanizması net olmasa da etkin bir tedavidir, %60-95 hematolojik remisyon sağlanabilmektedir Splenektomiye üstündür, yüksek oranda yanıtla rağmen yanıtların çoğu PR şeklindedir. Olguların %85-90'ı 5 yıl yaşamaktadır. İdame tedavi verilmeyen olgularda relaps olur ancak yeniden tedavi verildiğinde yanıt oranı %77-90 kadar yüksek olabilir (25, 28-31). Optimal doz ve süre net olmasa da en çok önerilen INF- $\alpha$ -2a için 3x 10 6 MU/gün SC, 6 ay, sonra haftada 3 gün 6 ay idame şeklindedir. INF- $\alpha$ -2b ise 2x10 6/m<sup>2</sup>/SC haftada 3 gün 12 ay süreli tedavi şeklindedir. Yanıtın TR veya PR şeklinde olması yaşam süresini etkilemektedir. İdame tedavi ile relaps riski ve yaşam süresi tartışmalıdır.

### Pürin analogları

*2 Deoxycoformicin:* T ve B hücrelerinin diferensiyasyonunda çok önemli etkisi olan ADA enziminin irreversibl inhibitörüdür. Etki mekanizması iyi bi-

linmese de DNA kırıkları ve RNA sentezinde azalmaya yol açmaktadır. Faz II çalışmalarında 11-165 olgu içeren gruplarda TR ve PR oranları sırasıyla %33-91 ve %0-45 arasında bulunmuştur (25-Bakınız Tablo 1). Prospektif Faz III çalışmada ise INF ile kıyaslandığında TR oranları %76 ve %11 iken 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri %90 ve 81 bulunmuştur. Önerilen doz 4mg/m<sup>2</sup> 2 haftada 1, 3-6 ay, maksimum yanıt alınana kadar veya maksimum 18 kürdür. Uygun dozda emin ve iyi tolere edilmektedir, ancak febril nötropeni fatal olabilir. T hücrelerinde daha fazla olmak üzere T ve B hücreler etkilenir, düzelmeye 15-18 aya kadar uzayabilir. PCP ve HZ profilaksisi gereklidir. TİGVHH riski nedeniyle transfüzyon gerekli ise ışınlamalıdır (25,32).

**Cladribine:** İntraselüler olarak fosforile edilir, cladribin trifosfat birikimi ile hücre ölümü gerçekleşir. İlk başarılı uygulamadan sonra 144 olguluk seride %85 TR ve %12 PR saptanmıştır. Pentostatine dirençli olgularda da yanıt alınabilmesi çapraz direnç olmadığını göstermektedir. Elde edilen yanıtlar %25-98 arasında TR, %0-66 arasında PR şeklindedir (25-Bakınız Tablo2). Önerilen doz 0.09 mg/Kg/7 günde 24 saatlik infüzyon şeklindedir. İki saatlik infüzyon ile de benzer sonuçlar alınmıştır. 0.15 mg/Kg 2 saatte haftada 1 ve 6 hafta verildiğinde standart şemaya benzer yanıt karşın miyelotoksisite daha az bulunmuştur (33). En önemli yan etki miyelosupresyon ilişkili nötropenik ateştir, ancak sitokin ilişkili febril reaksiyonlar da olabilir. B ve T hücreler azalır ve 6 aydan kısa sürede düzelmez. Bu ilaç ile ikincil malignansi riskinden söz edilmektedir. Örneğin 209 olguluk seride 108 ayda 47 olguda ikinci neoplazi saptanmış, 2.03 kat artmış risk saptanmıştır (34).

**Fludarabine:** Çok az olgu nedeniyle sonuçlar net değildir.

**İmmunoterapi:** Rituksimab: SHL'de CD20 ekspresyonu oldukça yüksek olup tedavi seçeneği olarak uygundur. R/R 150 olguda 8 doz rituksimab ile yanıt oranı %53'ü TR olmak üzere %80 bulunmuştur (35).

Gerek CD22, gerek CD25 gerekse de CD52 ekspresyonu oldukça yüksek olup anti-CD22, 25 ve CD52 tedavileri mantıklıdır, R/R olgularda bile TR elde edilebilmektedir (36).

#### KAYNAKLAR

1. Best Practice and Res Clin Haem, 2003; 16: 1-13.
2. Genomics, 1999; 60: 161-71.
3. Leu Res, 1999; 23: 1041-5.
4. Blood, 2000; 95: 651-9.
5. N Eng J Med, 71; 284: 357-60
6. Blood, 1985; 66: 1035-42.

7. Br J Haem, 1997; 97: 511-4.
8. Blood, 2002; 100: 647-53.
9. Br J Haem, 2002; 116: 595-7.
10. Leukemia, 1993; 7: 46-50.
11. Blood, 1990; 75: 1525-30.
12. Best Practice and Res Clin Haem, 2003; 16: 41-56.
13. Best Practice and Res Clin Haem, 2003; 16: 33-40.
14. Cancer, 1981; 47: 2066-9.
15. Blood, 1983; 61: 349-352.
16. Br J Haem, 1989; 72: 497-01.
17. Blood, 1992; 79: 1111-20.
18. Eur J Haem, 1998; 61: 288-91.
19. N Eng J Med, 1976; 295: 181-4.
20. Blood, 1979; 53: 412.
21. Leuk Res, 1987; 1: 288-93.
22. Am J Hem, 1984; 16: 393-01.
23. Leuk and Lymphoma, 1994; 12: 307-16.
24. Br J Haem, 1992; 82: 547-54.
25. Lancet Oncol, 2003; 4: 86-94.
26. Cancer, 1986; 57: 644-8.
27. Cancer, 1981; 47: 2066-76.
28. N Eng J Med, 1984; 310: 15-8.
29. Blood, 1990; 75: 839-45.
30. Blood, 1986; 68: 493-7.
31. Am J Hem, 1992; 41: 13-8.
32. Semin Oncol, 2000; 27 Suppl 5: 9-14.
33. Blood, 1997; 89: 1838-9.
34. J Clin Oncol, 2003; 21: 891-6.
35. Blood, 2003; 102: 3906-11.
36. Am J Hem, 2003; 74: 227-30.

#### MANTLE HÜCRELİ LENFOMA (MHL)

##### BİYOLOJİ

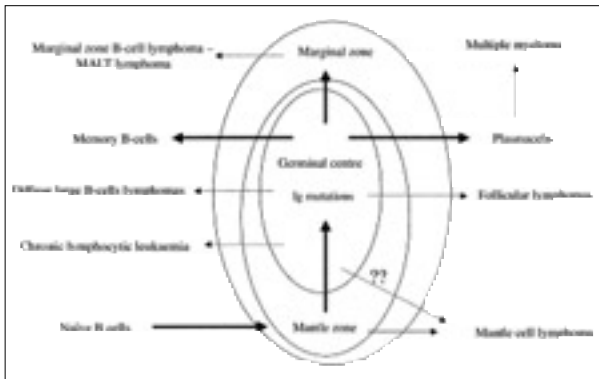
NHL'ların %5'ini, LGL'ların %10'unu teşkil etmektedir. Önceden düşük grade'li ve indolent seyirli lenfoma olarak adlandırılmışsa da düşük ve yüksek grade'li lenfomaların en kötü özelliklerini barındıran kür sağlanamayan ve ağırsif seyirli bir lenfomadır (1). Son yıllarda moleküler biyolojisiindeki önemli gelişmelere rağmen ağırsif seyirli ve kötü prognozu herkes tarafından kabul gören ortalama yaşam süresi 3 yıl kadardır, ve uzun süreli yaşam %10-15 olarak bildirilmektedir (1,2). Ortalama yaş 60 olup erkeklerde daha sıktır ve tanı anında yaygın hastalık en önemli özelliğidir. Naiv pregerminal merkez hücrelerden köken alır. Primer folliküllerden veya sekonder folliküllerin mantle bölgesinde lokalize olur (2).

WHO klasifikasyonuna göre klasik ve blastoid olmak üzere 2 tipi vardır ve blastoid tipte ortalama yaşam 2 yılın altındadır (3,4). Tipik olarak klasik tipte, küçük-orta boy lenfositler, irregüler çekirdekler, kondanse kromatin, belirgin olmayan nükleoluslar ve soluk sitoplazma vardır. Blastoid tipte ise orta boy lenfositler, lenfoblastları hatırlatan dar sitoplazmalı yuvarlak nükleuslu, ince kromatin içeren belirgin olmayan nükleoluslar saptanır ve bu tip klasik tipin transformasyonu ile olur. Klasik tipte mitotik indeks düşük iken blastik tipte yüksektir. (1).

İmmün fenotip olarak matür B hücre niteliklerini taşır: CD19, 20, 22, 79a ekspresyonu saptanmaktadır. KLL'ye benzer şekilde CD5 ve CD43 (+) iken CD23 ve CD10 (-) bulunur. (1,5,6). Karakteristik olarak t(11:14)(q13;q32) sonucu CyclinD1 overekspresyonu saptanır. Cyclin D1 geni 11q13 üzerinde IgH J bölgesine yakın olup Bcl1'i kodlar, 120 Kb'dır. 11q32 ve 14q32 kırılmalarının %30-50'si majör translokasyon klastırında oluşur. Bu bölgenin rearanjmanı genomik DNA'dan PCR ile amplifiye edilerek MHL için moleküler markur belirlenir. Ancak olguların %35'inde rearanjman saptanırken FISH ile t(11:14) bütün olgularda saptanır. PCR moleküler izlemede ilk yöntemdir, ancak (-) bulunur ise VDJ ve Kd rearanjmanları bakılmalıdır. D tip cyclinler G1-S geçişinde en önemli nokta olup Rb genini fosforile eder. Ancak CyclinD1 tek başına hücreyi siklusta tutmak için yeterli değildir. CyclinD1 overekspresyonu yapılmış transgenik farede lenfoma oluşmamaktadır (1).

ATM değişiklikleri ve 11q delesyonları olguların %20-40'ında saptanmaktadır. Blastik tipte p16, p53 inaktivasyonu daha sıktır. C-myc, BMI-1, BCMS, p53, ATM, p16, p15, p14 bölgeleri çeşitli kromozom defektleri ile etkilenir ve genellikle Bcl-2 overekspresyonu görülmektedir (1).

Histolojik olarak 3 yapısal örnek MHL'nin evreleridir. Erken lezyonda mantle zon paterni, normal germinal merkezleri çevreleyen başlangıç infiltrasyonu varken nodüler paternde psödo folikül oluşumu ile infiltrasyon daha yaygındır. Diffüz paternde ise neoplastik hücrelerden dolayı germinal merkez kaybı söz konusudur (1).



## KLİNİK BULGULAR

Olguların çoğu evre III-IV'te saptanır %90'ında KC, Kİ, Gastrointestinal traktus gibi ektranodal tutulum vardır (1,7-10). Karakteristik ektranodal prezentasyon barsağın multipl lenfomatöz polipozsidir. Ancak yetersiz evreleme nedeniyle sıklıkla tanı konulmaz (11). Daha az rastlanan ektranodal

bölgeler: cilt, AC, meme ve yumuşak dokulardır. Relaps olgularda %4-22 oranında SSS tutulumu bulunur (12). Olguların %50 kadarında B semptomu vardır.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kötü PS, splenomegali, anemi ve yaş kötü parametrelerdir (1,13). p53 mutasyonu genellikle kötü risk belirler (14-16). En önemli biyolojik prognostik faktör mitoz sayısı ve Ki-67 boyanma indeksidir. Yüksek büyütme alanında 2.5'tan fazla mitoz olgularında ortalama yaşam 24 ay iken düşük mitoz olanlarda 50 aydır (7).

## TEDAVİ

Erken dönemde RT potansiyel olarak kür sağlayabilir. Daha sonra RKT yararlı olabilir.

**Konvansiyonel KT:** Lenfoma subtipleri arasında uzun süreli sağkalımın en düşük olduğu lenfomadır. Çeşitli KT'lerle %20-40'a ulaşan TR olmak üzere %70 yanıt oranları saptanmaktadır (1,17,18). Antrasklin içeren ve içermeyen randomize çalışmada fark saptanmamış olup yanıt oranı COP ile %84, CHOP ile %89, ortalama yaşam süresi 32 aya karşın 37 ay bulunmuştur (19). Zucca ise retrospektif analizde antrasklin avantajı bulmuştur (18). Sonuçlar net değilse de CHOP benzeri rejimler standart tedavidir (2).

Yüksek doz Ara-C ile Faz-II çalışmalarda iyi sonuçlar alınmıştır. CHOP-DHAP ardışık verildiğinde %80'den fazla TR elde edilmiştir (20). HypreCVAD ile %90 üzerinde yanıt bildirilmiştir (21). Fludarabin-Ara-C-sisplatin içeren protokol ile %88 yanıt alınmıştır (22). Pürin analogları denenmiştir Tek ajan fludarabin orta derecede aktivite göstermiştir (23-25). Antrasklin ve alkilleyici kombinasyonları daha yüksek remisyonlar sağlamaktadır. Diğer KT'ler gemsitabin, deksametazon-sisplatin, sisplatin-Ara-C-fludarabin ile de %88'e varan yanıtlar elde edilmişse de diğer KT'lerde olduğu gibi elde edilen yanıt süreleri kısadır (22,26). Hasta sayısı kısıtlı olan bir Faz-II çalışmada INF idamesinin hastalıksız sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (27,28).

**Monoklonal antikolar:** Anti-CD20 etkinliği gösterilmiştir. Tek ajan ile yanıt %20-40 iken CHOP ile kombinasyonda yanıt %48-52 TR olmak üzere %96'ya kadar çıkmıştır (28-32). Bu bulgu ise rituksimabın kemosensitizan etkisini telkin etmektedir. Ancak yüksek yanıt oranı hastalıksız sağkalıma yansımamaktadır. Rezistan/relaps olgularda FCM kombinasyonuna karşı R-FCM çalışılmış yanıt oranı ve TR olarak %62x%43 ve %33x%0 olacak şekilde rituksimab etkinliği bulunmuştur. 19 aylık takipte



yaşam süresi daha iyi bulunmuştur (24). GLSG prospektif randomize çalışmada ise R-CHOP X CHOP kıyaslanmış yanıt oranı ve TR oranları %90 x 71 ve %45 x 10 bulunmuştur (32). Gelecekte tedavi yaklaşımı rituksimab idamesi ve OKHT öncesi in vivo ayıklamadır (33).

**Otolog Kök Hücre Transplantasyonu:** 200'den fazla olgu ile randomize prospektif çalışmada miyeloblastik RKT ve OKHT ile daha uzun hastaliksız sağkalıma karşın sınırdan yaşam süresi uzaması saptanmıştır (34). 33 olgunun alındığı bir çalışmada ise 5 yıllık toplam ve hastaliksız sağkalım %77 ve 43 bulunmuştur (35). Standart tedavilerden sonra OKHT yapılan 27 olgunun 24'ünde TR sağlanmış, 4 yılda toplam ve hastaliksız sağkalım %51 ve 15 bulunmuştur (36). Genç MHL olgularında ilk remisyon sonrası yüksek doz ile konsolidasyon dikkate alınmalıdır. Ancak doz intensif yaklaşımlara rağmen kök hücrelerin kontaminasyonu nedeniyle relaps kaçınılmazdır. Standart immunolojik in vitro ayıklama, MHL eradikasyonunda yetersiz kalmıştır (37,38). Aksine rituksimab ile in vivo ayıklama daha etkilidir. Antikor tabanlı tedavi ile 35 aylık takipte yaşam süresi %89 bulunmuştur (33). Ancak bu verilerin Faz-III çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Radyoimmunoterapi diğer bir yaklaşımdır ve iyi sonuçlar alınmaktadır. Rezistan relaps ve transplant sonrası 8 olguya uygulandığında 6TR, 1PR sağlanmıştır (39).

**Allogeneik Kök Hücre Transplantasyonu:** Tek küratif çözümdür. Rezistan/relaps olgularda bile uzun süreli TR sağlanabilmiştir (40-42). Hastaliksız yaşam süresi 3 yılda %55 bulunmuştur (43). Moleküler remisyon sağlanabilmesi de GVL etkisini göstermektedir. Ancak infeksiyon ve TRM yüksektir. İleri rekürren MHL'da non-ablatif KHT'da 18 olgunun 17'sinde TR sağlanabilmiştir ve 26 aylık takipte hastaliksız yaşam %82 bulunmuştur (44).

**YENİ YAKLAŞIMLAR:** CDK-4/cyclinD1 kompleksine spesifik inhibitör olan flavopiridol rezistan relaps olgularda etkili bulunmamıştır (45,46). Kültürlerde kemosensitizan etki nedeniyle KT ile kombinasyon yararlı olabilir. Proteozom inhibitörü Bortezomib diğer bir tedavidir. Hücre ve hayvan çalışmasında etkili bulunurken Faz-II çalışmada rezistan/relaps 8 olgunun 5'inde etkinlik gösterilmiştir (47).

## KAYNAKLAR

1. Br J Haem, 2004; 124: 130-40.
2. Ann Hematol, 2003; 10.1007/s00277-003-077-2 (Online)
3. Curr Opin Oncol, 1998; 10: 377-84.
4. ASCO Ed Book, 2002; pp416-9.
5. Semin Hematol, 1999; 99: 115-27.
6. Hematologica, 2000; 85: 1308-21.
7. Cancer, 1998; 82: 567-75.
8. Ann Oncol, 1996; 7: 22.
9. Leukemia, 2002; 12: 1281-7.
10. J Clin Oncol, 1996; 14: 1269-74.
11. J Surg Oncol, 1997; 64: 336-40.
12. Ann Hematol, 1999; 78: 145-9.
13. Eur J Cancer, 2002; 38: 401-8.
14. Blood, 1996; 87: 4302-10.
15. Blood, 1996; 87: 3351-9.
16. Br J Haematol, 1996; 93: 475-86.
17. Br J Haematol, 1997; 99: 842-7.
18. Ann Oncol, 1995; 6: 257-62.
19. Hematol Oncol, 1989; 7: 365-80.
20. Leukemia, 2002; 16: 587-93.
21. Leuk and Lymphoma, 2000; 39: 77-85.
22. Cancer, 2002; 94: 585-93.
23. Leuk and Lymphoma, 2001; 42: 1015-22.
24. Blood, 2002; Suppl 44. meeting 100: 339.
25. Eur J Cancer, 2002; 38: 1739.
26. Blood, 2002; Suppl 44. meeting 100.
27. Hematologica, 1999; 84: 93-5.
28. J Clin Oncol, 1995; 13: 2819-26.
29. leukemia, 2001; 15: 1785-91.
30. Ann Oncol, 2000; 11: 123-6.
31. Int J Hematol, 2002; 76: 411-9.
32. J Clin Oncol, 2002; 20: 1288-94.
33. Blood, 2003; 102: 749-55.
34. Blood, 2001; 98.
35. Cancer, 2003; 98: 2630-5.
36. Eu J Hematol, 2003; 71: 73-80.
37. Leukemia, 1999; 13: 1456-62.
38. Blood, 1997; 90: 4212-21.
39. Cancer, 2002; 94: 1363-74.
40. Bone Marrow Trans, 1998; 21: 97-9.
41. Ann Hematol, 2000; 79: 578-80.
42. Bone Marrow Trans, 2000; 26: 677-9.
43. Ann Oncol, 1999; 10: 1293-9.
44. J Clin Oncol, 2003; 21: 4407-12.
45. J Clin Oncol, 2003; 21: 1740-5.
46. Leuk Lymphoma, 2002; 43: 793-7.
47. Hematol J, 2003; Suppl 2, 129.